Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n .

AKUTE BIENEN- UND SCHLANGENGIFTWIRKUNGEN AM PERIPHEREN NERVENSYSTEM DER KATZE.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Franz v. B r u c h h a u s e n
aus Münster/W.

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0179

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n .

AKUTE BIENEN- UND SCHLANGENGIFTWIRKUNGEN AM PERIPHEREN NERVENSYSTEM DER KATZE.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Franz v. B r u c h h a u s e n
aus Münster/W.

Würzburg 1955

Referent: Professor Dr.phil. Dr.med. W. N e u m a n n

Tag der mündl. Prüfung:

29. März 1955

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

MEINEN LIEBEN ELTERN

Inhaltsübersicht

EINLEITUNG Seite 1

VERSUCHE Seite 4

I. Allgemeines zur Durchführung der Versuche Seite 4

II. Einfluß auf neuromuskuläre Synapsen Seite 5

1. Indirekte Reizung des M.tibialis anterior Seite 5
a. Methodik Seite 5
b. Ergebnisse Seite 6
Bienengift Seite 6
Schlangengifte
Naja naja Seite 8
Crotalus terrificus Seite 9

2. Indirekte Reizung des Zwerchfells in situ Seite 10
a. Methodik Seite 10
b. Ergebnisse Seite 11

III. Verhalten des gleichseitigen Flexor-Reflexes nach Bienengift Seite 11
a. Methodik Seite 11
b. Ergebnisse Seite 12
1. ohne Rückenmarksdurchschneidung Seite 12
2. nach Rückenmarksdurchtrennung Seite 13

IV. Einfluß auf die Erregbarkeit der Nickhaut Seite 14
a. Methodik Seite 15
b. Ergebnisse Seite 16
Bienengift Seite 16
Schlangengifte Seite 18
Naja nigricollis Seite 18
Vipera ammodytes Seite 18

DISKUSSION Seite 19

ZUSAMMENFASSUNG Seite 24

LITERATURVERZEICHNIS Seite 26

Akute Bienen- und Schlangengiftwirkungen am peripheren Nervensystem der Katze.

EINLEITUNG

Eine Reihe von B i e n e n g i f t wirkungen, insbesondere die Atemlähmung, wurde zunächst als zentralnervös gedeutet (FLURY; KARSAY; HAHN und Mitarb.), bis durch Arbeiten von HOFMANN ein Angriff des Giftes an der myoneuralen Synapse in den Vordergrund trat. HOFMANN beobachtete am isolierten N.phrenicus-Zwerchfellpräparat der Ratte einen irreversiblen Block der indirekten Erregbarkeit. RÖTHEL gelang es später, auch am isolierten Nerv-Muskelpräparat des Frosches und an der isoliert durchströmten Froschextremität einen 'curareartigen' Effekt nachzuweisen. HOFMANN nahm an, daß der neuromuskuläre Block möglicherweise primäre Ursache des Atemstillstandes sei. Nach RÖTHEL ist die sogenannte Fraktion I des Bienengifts (NEUMANN und HABERMANN) für die curareartige Wirkung am isolierten Rattenzwerchfell verantwortlich.

Diesen neueren Beobachtungen steht gegenüber, daß früher einige Autoren auf Effekte des Bienengifts am Zentralnervensystem hingewiesen haben. So berichteten STARKENSTEIN und WEDEN, daß das (ungereinigte) Bienengift in hohen Dosen (bei Kaninchen von 1-3 kg 10 mg i.v.) ebenso wie Cholesterin oder Saponin die narkotisierende Wirkung von Veronalnatrium sichtlich verstärken kann. Nach GERLICH tritt nach subcutan verabreichtem Bienengift ('Apitoxin') eine Herabsetzung der Krampfschwelle gegenüber Wechselstrom und eine Abschwächung der sedativen Wirkung von Luminal auf; daraus folgerte er, das Bienengift wirke zumindestens auch zentralerregend. Es müssen allerdings Krampferzeugung und Atemlähmung nicht durch den selben Bestandteil des Giftes hervorgerufen sein. In diesem Sinne könnten Befunde von HAHN und FERNHOLZ sprechen, denen zufolge der Krampfeffekt einer gut dialy-

sablen, hitzeunbeständigen, schwach sauren Komponente, der Effekt auf die Atmung jedoch einer schlechter dialysablen, hitzebeständigen, basischen Eiweißkomponente des Giftes zuzuschreiben sein soll.

Es ergab sich also die Frage, inwieweit die am isolierten Organ beobachtete Blockierung der neuromuskulären Synapse am Warmblüter in vivo nachweisbar ist. Ferner war zu prüfen, ob die zentralen Umschaltstellen der Reflexe durch Bienengift beeinflußt werden.

Auch bei den S c h l a n g e n g i f t e n , denen zum Bienengift und zum Curare analoge Wirkungen zugeschrieben werden, ist die Frage der Ursache der Atemlähmung im Laufe der Zeit verschieden beantwortet worden. Nach Untersuchungen an Kalt- und Warmblütern hielten anfänglich WALL sowie ROGERS und auch ELLIOT die Wirkung für zentralnervös, während seit RAGOTZI und Nachuntersuchern (darunter KELLAWAY, CHERRY und WILLIAMS; ferner HOFMANN; HABERMANN und ebenso RÖTHEL) die neuromuskuläre Wirksamkeit im Vordergrund stand. PACELLA war sogar der Ansicht, bei subcutaner und intravenöser Injektion des Schlangengifts kämen zentrale Wirkungen z.B. auf die Medulla nicht zustande, da vorher ein curareartiger Tod einträte. Auch GESSNER schreibt zu diesem Thema: "Man wird nicht fehlgehen, wenn man für alle curareartig wirkenden Schlangengifte periphere Atemlähmung als bewiesen und als Hauptwirkung ansieht."

Gerade aber der Vergleich mit Curare würde einen zentralen Angriff auf die Atemfunktion nicht unwahrscheinlich machen. Weisen doch neuere Arbeiten darauf hin, daß das d-Tubocurarin vor Auftreten des myoneuralen Blocks eine zentrale Atemhemmung ausübt (FEGLER). Diese Anschauungen teilen auch ELLIS, MORGAN und DE BEER, die nicht mit dem peripheren Antagonisten Physostigmin, wohl aber mit dem zentral angreifenden Lobelin eine Aufhebung der Curare-Atemlähmung erzielen konnten. Es muß allerdings betont werden, daß Schlangengift im Vergleich zum Curare neben vielen gemeinsamen Zügen auch differierende aufweist; es fehlt ihm der Physostigmin-Antagonismus (CUSHNY und YAGI) ; außerdem ist die Kobragiftwirkung durch Insulin nicht beeinflußbar (NESCHKOVITSCH).

Darüberhinaus gibt es direkte Hinweise für die Wirksamkeit von Schlangengiften am Zentralnervensystem. Schon histologische

Befunde von KILVINGTON sowie von LAMB und HUNTER, denen zufolge das Gift von Bungarus coeruleus Zelldegenerationen in Vorderhorn, Medulla oblongata und motorischen Hirnnervenkernen auftreten läßt, sprachen für eine derartige Annahme. Entsprechende Veränderungen durch Viperngift konnten PHISALIX,CHARRIN und CLAUDE nachweisen. Widersprochen wurde dem mit dem Hinweis, es würden bei mangelnder Sauerstoffversorgung des Nervensystems ähnliche Bilder beobachtet (KELLAWAY,CHERRY und WILLIAMS). Aus demselben Grunde lehnten diese Autoren auch die von ELLIOT angestellten Versuche als nicht beweisend ab, der einen lähmenden Einfluß auf das Atemzentrum sah, wenn er Kobragift auf den Boden des vierten Ventrikels aufbrachte. Auch die von ihnen selbst erhaltenen analogen Resultate am isoliert durchströmten Kopf der Katze führten sie auf Gefäßwirkungen zurück. Jedoch ist das Einsetzen einer derartig brüsken Vasokonstriktion, wie sie die Autoren postulieren, möglicherweise ebenfalls zentral bedingt; außerdem könnten nicht nur im Gehirn, sondern auch im Muskel zentral oder peripher ausgelöste Durchblutungsänderungen auftreten. Eine weitere Stütze für die Annahme eines zentralnervösen Angriffs bildet eine Arbeit von MACHT; Kobragift wirkt danach nicht im Sinne eines Lokalanästheticums auf die Nervenendigungen ein, sondern wie Morphin zentral. Überdies vermag nach diesem Autor Kobragift zentrale Campherkrämpfe abzuschwächen. Schließlich sprechen auch Versuche mit lokaler Giftapplikation auf Teile des Zentralnervensystems in diesem Sinne (ELLIOT; KELLAWAY,CHERRY und WIILIAMS; MARTINO; HOUSSAY und HUG).

Durch die Entdeckung von Cholinesterase im Kobragift durch IYENGAR,SEHRA, MUKERYI und CHOPRA wurde der Blick auf eine weitere mögliche Beziehung der Schlangengifte zum Nervensystem, speziell zu seinen Synapsen, gelenkt. Diese Autoren wiesen zudem darauf hin, daß bei den Viperidengiften, bei denen eine curareartige Wirkung nicht gesehen wurde, auch die Cholinesteraseaktivität fehlte. Später konnte jedoch ZELLER eine strikte Entsprechung für andere Gifte, insbesondere der Gruppe der Elapinae, nicht nachweisen. Auch vermochten SARKAR,MAITRA und GHOSH in vergleichenden Versuchen mit Rohgift, gereinigtem 'Neurotoxin' und mit Cholinesterase allein festzustellen, daß das Ferment Atmung und Blutdruck beim Kaninchen kaum beeinflußt. Schließlich konnte auch

BECK am Rattenzwerchfell keinen Curareeffekt durch 'echte' Cholinesterase (aus Rindererythrozyten) erzielen, ebensowenig wie KARCZMAR, KOPPANYI und SHEATS Auswirkungen am sympathischen Ganglion sahen. Trotzdem könnten aber an anderen Synapsen, deren Chemismus teilweise über das Acetylcholin abläuft, am Ganglion, Einwirkungen von Schlangengiften auf diesem Wege möglich sein.

Es ergab sich somit die Aufgabe, einerseits die akuten Bienen - und Schlangengiftwirkungen an der neuromuskulären Synapse und zentralen Stellen des Nervensystems zu charakterisieren. Andererseits sollte ihr Einfluß auf sympathische Ganglien in situ geprüft werden, da nach HABERMANN isoliert durchströmte Ganglien durch Schlangengifte geschädigt werden.

VERSUCHE

I. Allgemeines zur Durchführung der Versuche.

Zur Verwendung kamen Katzen beiderlei Geschlechts von Körpergewichten zwischen 1,4 und 4,4 kg. Dabei wurden innerhalb einer jeden Versuchsreihe annähernd gleichgewichtige Tiere benutzt. Zur Narkose diente Pernocton, wovon in der Regel 70-90 mg/kg für einen mehrstündigen Versuch notwendig waren. Seine Applikation geschah hauptsächlich intramuskulär, mitunter zusätzlich subcutan.

Für die elektrische Reizung stand das Reizgerät der Elektromedizinischen Werkstätten G.m.b.H. 'Stimulator' zur Verfügung, das - mit dem Kathodenstrahlbild kontrolliert - nahezu rechteckige Impulse konstanter Stromstärke lieferte. Kleine Elektroden wurden aus Plexiglas und Platindraht in verschiedener Ausbildung angefertigt: als 'Durchzugselektrode' mit einer von zwei Platindrähten umfaßten Bohrung zur Aufnahme des durchschnittenen Nerven; die 'Deckelelektrode' war ähnlich angelegt, es konnte jedoch die eine Wand zur Aufnahme des undurchschnittenen Nerven abgenommen werden; die 'Kästchenelektrode' bestand aus zwei Drahtarmen innerhalb eines kleinen Trogs von 5 x 10 mm.

Die verwendeten Substanzen waren:

Bienengift:

als 'Pikratgift 51' der Fa. H.Mack Nachf. Illertissen (nach den Vorschriften von TETSCH und WOLFF über das Pikrat gereinigt)

als 'Nativgift': getrocknetes natives Bienengift (im Herbst 1952 von Dr.Habermann gewonnen.)

Schlangengift:

von Vipera ammodytes: Charge HPIL 5007 vom 25.6.51.

von Crotalus terrificus: Charge IBSP 5001 vom 10.10.51.

von Naja nigricollis: Charge DCFD 5003 von 1951 (alle drei vakuumgetrocknet von der Fa. Basilisk,Basel)

von Naja naja: von Prof. Kellaway,London, dem Pharmakologischen Institut freundlicherweise überlassen.

Succinylcholin: der Astawerke vom März 1953.

d.-Tubocurarinchlorid: 'Curarin-Asta'

Hexamethoniumbromid: der Fa. Pharmazell vom Sommer 1953

Avil = p-aminosalicylsaures Salz des 1-Phenyl-1-pyridyl-(2')-3-dimethylaminopropans: der Farbwerke Hoechst

Histamindihydrochlorid 'Roche'

Acetylcholin 'Roche'

Adrenalin: 'Suprarenin' der Farbwerke Hoechst

Pernocton: der Fa. Riedel de Haen

Die Lösungen wurden in physiologischer Kochsalzlösung angesetzt.

II. Einfluß auf neuromuskuläre Synapsen.

Zur Prüfung der Funktion der motorischen Endplatte wurde die Erregbarkeit des Musculus tibialis anterior der Katze bei elektrischer Reizung seines motorischen Nerven, N. fibularis, herangezogen. In prinzipiell gleicher Weise wurde in zwei Versuchen das Zwerchfell mit dem N.phrenicus verwendet. Gleichzeitig mit der Kontraktion des Muskels wurde die Atmung des Versuchstieres registriert.

1. Indirekte Reizung des M. tibialis anterior.

a. Methodik.

Die Ansatzsehne des M.tibialis ant. wurde durchschnitten,

angeschlungen und in Richtung ihrer normalen Lage mit einem starren Schreibhebel (Verhältnis 1:3,5 , Hebelbelastung 70g) verbunden, der seine Excursionen auf ein Rußkymographion übertrug. Die Eröffnung der Muskelscheiden geschah nur soweit, daß die Verkürzung des Muskels nicht behindert war. Stets wurde darauf geachtet, daß der Unterschenkel genügend fixiert und die Gefäßversorgung in keiner Weise beeinträchtigt war. Zur Reizung wurde der N. fibularis vom N. tibialis freipräpariert und möglichst weit zentral (etwas oberhalb der Mitte des Oberschenkels) durchschnitten. Sein peripherer Stumpf wurde durch die Deckelelektrode gezogen, die ihrerseits von medial durch die Mm. adductorii geführt wurde. Zur Reizung dienten Einzelimpulse von einer konstanten Impulsfrequenz (0,1/sec). Impulsdauer und Stromstärke wurden immer so variiert, daß die Muskelverkürzung submaximal blieb. Der Muskel reagierte auf minimale Veränderungen dieser Reizgrößen mit starken Differenzen der Hubhöhe. So konnte z.B. bei gleichbleibender Impulsdauer eine Herabsetzung der Stromstärke von 2,5 auf 2,4 mAmp eine Minderung der Amplitude um ein Drittel, sowie umgekehrt eine Herabsetzung der Impulsdauer von 2,4 auf 2,2 msec bei konstanter Stromstärke ein Ausbleiben der submaximalen Zuckungen hervorrufen. Auch unter Beibehaltung von in Stromstärke und Impulsdauer gleichen Impulsen ließ sich eine gewisse Streuung erkennen, welche bei Auslösung des Flexor-Reflexes (siehe unten) stärker war als bei submaximaler indirekter Reizung und bei maximaler Reizung praktisch verschwand. Erwähnt sei noch, daß nach Anlegen der Elektrode ein zirka halbstündiger leichter Abfall der Erregbarkeit zu verzeichnen war.

Die Atemschreibung erfolgte durch ein wassergefülltes Kapsel-Schlauch-Kapsel-System von der intakten Bauchwand über einen Schwedenhebel auf das Kymographion. Registriert wurden dabei im wesentlichen die Umfangsänderungen im Bereich der epigastrischen Grube.

Zur Injektion von Substanzen diente eine verschließbare, stumpfe Dauerkanüle in der Vena femoralis der Gegenseite.

b. Ergebnisse.

B i e n e n g i f t

Einen Einfluß auf die indirekte Erregbarkeit des Muskels, die

sich im Kurvenbild als Amplitude der periodischen Zuckungen des Muskels darstellte, ließ das Pikratgift, in Dosen von 1 oder 2 mg pro kg Körpergewicht intravenös injiziert, nicht erkennen. Bei weiteren Injektionen gleicher Dosierung bis zu insgesamt 12 mg/kg innerhalb von 65 min zeigte sich kein anderes Bild, obwohl die Atmung namentlich durch die späteren Gaben alteriert wurde und schließlich unter vorhergehenden Schnappatembewegungen zum Stillstand kam, und obwohl bei einer gewissen Bienengiftgesamtmenge von zirka 7-10 mg/kg Muskelzuckungen am ganzen Tier auftraten, die nach kurzer Zeit wieder abebbten. Daß die benutzte Anordnung jedoch ansprechbar war, erwies sich bei der Verwendung von Succinylcholin wechselweise mit Bienengift. Die für eine Depression der Amplitude auf die Hälfte benötigten Dosen von Succinylcholin lagen bei 20 - 200 gamma/kg, in guter Übereinstimmung zu den Angaben von CASTILLO und DE BEER. Außerdem wurde ein Vergleichsversuch mit d-Tubocurarin angestellt, bei dem mit 110 gamma/kg ein geringer, mit 350 gamma/kg ein brüsker Abfall der Erregbarkeit bis zur völligen Unerregbarkeit gesehen wurde. Die Dosierung und Wirkung entsprach somit den Angaben von DALLEMAGNE und PHILIPPOT. Am gleichen Muskel der mit Chloralose narkotisierten Katze benötigten sie 50-100 gamma/kg für einen sichtbaren Depressionserfolg. Interessant war, daß bei unseren Versuchen die indirekte Erregbarkeit des Muskels noch nachweisbar war, während die spontane Atmung bereits sistierte.

Im allgemeinen wurde nach dem Herzstillstand rasch der Thorax eröffnet und versucht, durch elektrische Reizung des N.phrenicus das Zwerchfell zur Kontraktion zu bringen. Es gelang dies teilweise noch über 10 min lang mit Reizen von 2 imp/sec Frequenz und 3-4 mAmp Stromstärke. Bei einer Kontrollkatze (nach akutem Strophantin - Tod) lag die nötige Grenzreizstärke nur geringfügig niedriger, es war jedoch der Reizerfolg über längere Zeit (etwa 45 min) sichtbar.

Abweichend von 7 Katzen, bei denen sich - wie oben geschildert - die Erregbarkeit gegenüber Bienengift indifferent erwies, trat bei einem Tier eine abartige Reaktion auf. Es wog 2 kg und erhielt 80 mg/kg Pernocton. Die schon vor der Bienengiftapplikation angedeutete kontinuierliche Abnahme der Amplitude setzte sich unter der fraktionierten Gabe von insgesamt 9 mg/kg Pikratgift fort, um in völliger Unerregbarkeit innerhalb 50 min zu enden.

Die noch bei schlagendem Herzen unternommene intrathorakale Reizung an je zwei Stellen der beiden Nn. phrenici blieb ebenso ohne Erfolg. Die Ursache für dieses abnorme Verhalten konnte nicht geklärt werden.

Inzwischen hat noch ROSSBACH nach der gleichen Methode einige Versuche ausgeführt und ebenfalls keine eindeutigen mit einem Curareeffekt vergleichbaren Bienengiftwirkungen am Warmblüter-Skelettmuskel gefunden.

S c h l a n g e n g i f t e

Aus der Gruppe der Colubridengifte wurde das Gift von Naja naja und aus der Gruppe der Viperidengifte das von Crotalus terrificus untersucht. Diesen Giften wird nach den Versuchen von HOUSSAY und PAVE bei subcutaner Injektion an Fröschen nächst den Giften der australischen Notechis scutatus und Pseudechis porphyriacus die stärkste curarisierende Wirkung zugeschrieben.

Auf Grund der eingangs erwähnten Arbeiten (RAGOTZI;KELLAWAY, CHERRY und WILLIAMS; GESSNER etc.) war mit einer ausgeprägten hemmenden Wirkung an der neuromuskulären Synapse und einer entsprechenden peripheren Atemlähmung zu rechnen.

Naja naja-Gift

Es ließ sich auf eine erste Injektion des Giftes von 0,5 mg/kg und eine zweite von 2,0 mg/kg nach 9 min keine Veränderung im Ausschlag des indirekt gereizten M.tibialis ant. erkennen. Dagegen trat eine deutliche Atemveränderung im Sinne einer kurzdauernden Rhythmusverkleinerung und Verflachung sowie eine der Injektion um ca. 6 min nachhinkende, geringe Kontraktur des M.tib. ant. von ca. 2 min Dauer ein (Abb.1). Bei der zweiten von insgesamt drei Katzen bot sich ein gleichsinniges Bild. Die dritte zeigte jedoch bei der Zweitgabe von wieder 1 mg/kg parallel zum Abfall der Atemexcursionen eine Verkleinerung der Amplitude. In jedem Fall war aber die Kontraktion des Zwerchfells durch elektrische Reizung des N. phrenicus mit Reizstärken von 2 mAmp bei 2,2 msec, bzw. 1,2 bei 2,4 und 1,8 bei 2,4 , also nahezu normalen Reizstärken möglich.

Nach Naja naja-Gift war Succinylcholin in einer Dosis, die vorher mehrmalig eine deutliche Depression der Kontraktionsamplitude bewirkte, unwirksam (Abb.1). Es wurde versucht, diejenige Dosis Naja naja-Gift zu ermitteln, welche eben noch eine Abschwä-

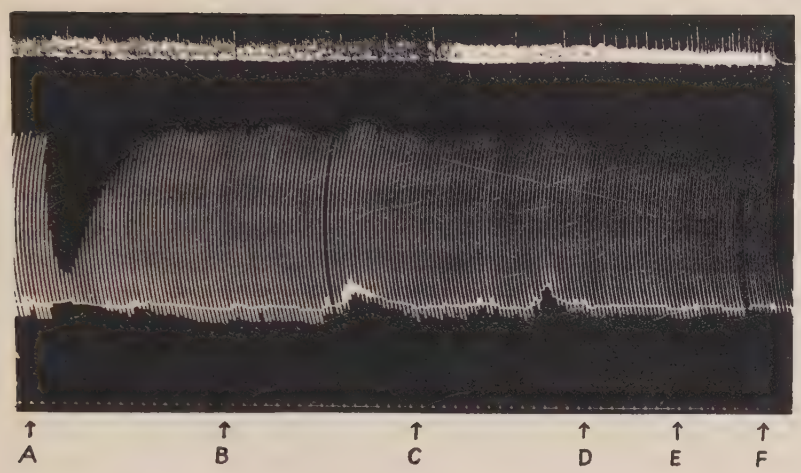

Abb.1 M.tibialis ant. bei indirekter Reizung. Obere Kurve: Atemexcursionen. Bei A 60 γ/kg Succinylcholin, ebenso bei D und E. Bei F 240 γ/kg Succinylcholin. Naja naja-Gift bei B 0,5 , bei C 2,0 mg/kg. Injektionen sämtlich i.v.. Impulse von 2,2 msec und 4,6 mAmp. Zeit: 30 sec. Maßstab 1:2,6.

chung des Succinylcholineffekts hervorrief. Unter Berücksichtigung der mehrstündigen Dauer des Versuches und des Umstands, daß die Gesamtgiftmenge im Laufe des Versuches immer mehr anstieg, ergab sich eine Minimaldosis von 0,2-0,4 mg/kg. Möglicherweise erfolgt die Succinylcholin-Inaktivierung durch die in diesem Gift (ZELLER) enthaltene Cholinesterase.

Crotalus terrificus-Gift

Dieses Gift wurde in zwei Versuchen verwendet. Bei massiver Dosierung von 2 mg/kg löste es sofortigen Atemstillstand und eine akute Verschlechterung der Herztätigkeit aus, ließ aber hinsichtlich der Kontraktionshöhe noch nach 20 min (Zeitpunkt des Herzstillstandes) keinen merklichen Abfall erkennen. Das andere Tier erhielt innerhalb von 90 min in vier steigenden Gaben 1,8 mg/kg. Danach trat eine nicht unerhebliche Herabsetzung der Amplitude bei über 10 min dauernder Steigerung des Grundtonus des Muskels auf. Parallel dazu ließ die Herzaktion nach.

Um einen Anhalt für die Erregbarkeit des Zwerchfells gleichzeitig neben den obigen Erscheinungen zu gewinnen, wurde analog zu der unter Bienengift beschriebenen Technik und alternierend zur indirekten Reizung des Skelettmuskels das Zwerchfell durch extrathorakale elektrische Reizung des N.phrenicus zur Kontraktion gebracht. Diese stellte sich in der Atemschreibung als Interferenzbild von größerer Amplitude dar. Es ließ sich nachweisen, daß die Erregbarkeit des Zwerchfells über den Herztod hinaus erhalten blieb.

2. Indirekte Reizung des Zwerchfells in situ.

Für die Frage einer möglichen peripheren Atemlähmung durch Bienengift erschien es wichtig, ob das Zwerchfell grundsätzlich in gleicher Weise und mit gleicher Sensibilität wie der Skelettmuskel auf Bienengift anspricht. Die Arbeiten von LI, JACOBS, AVIADO und SCHMITT ließen für das Curare allerdings keinen Unterschied in der Reaktionsweise von Skelettmuskel und Zwerchfell erkennen.

Es wurde versucht, die spontanen Zwerchfellbewegungen unter Erhaltung der Thoraxfunktion zu registrieren. Eine zusätzliche einseitige, extrathorakale, elektrische Reizung des N.phrenicus sollte darüberhinaus gleichzeitig einen Aufschluß über die indirekte Erregbarkeit des Zwerchfells geben.

a. Methodik.

Der Bauch der in der üblichen Weise auf den Rücken gelagerten Katze wurde eröffnet, das Zwerchfell im oder am Centrum tendineum angehakt und mit der Registriervorrichtung verbunden. Der periphere Stumpf des am Halse freigelegten und durchschnittenen rechten N.phrenicus wurde in der Durchzugselektrode gelagert. Die Injektion geschah wie üblich in die V. femoralis. Die Anordnung entsprach also im wesentlichen der von ELLIS, MORGAN und DE BEER benutzten. Bei den hin und wieder gesetzten N.phrenicus-Reizungen (Frequenz 1,4 Imp./sec) ergab sich ein Interferenzbild, in dem die erzeugten Kontraktionen als Überlängen über die normale Amplitude imponierten. Eine sichtbare Beeinflussung der spontanen Atmung durch Succinylcholin trat bei Dosen von 40 - 100 gamma/kg auf.

b. Ergebnisse.

Während die normale Atmung auf Bienengiftdosen von 2 bzw. 3 mg/kg eine weitgehende Veränderung, vor allem im Sinne einer Verflachung zeigte, erwies sich die Amplitude der Überlängen als Ausdruck der indirekten Erregbarkeit des Zwerchfells als nahezu unverändert (Abb. 2). Selbst über den Atemstillstand

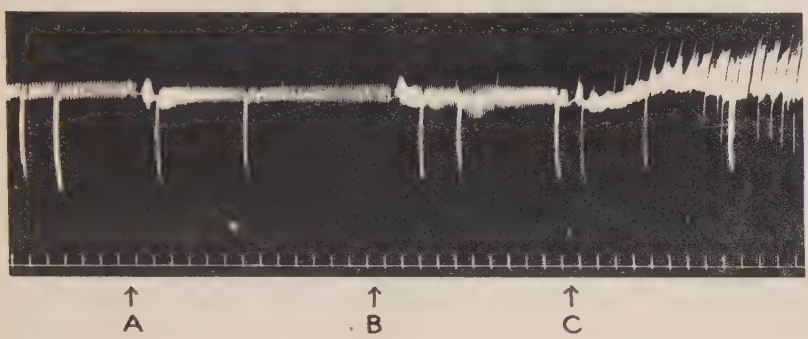

Abb.2 Zwerchfell in situ. Spontanatmung. Zwerchfellkontraktionen infolge zusätzlicher N. phrenicus-Reizung als nach unten gerichtete Ausschläge.Impulse: 2,4 msec, 2,2 mAmp. 11 min vor Beginn sowie bei A und B je 2,0 mg/kg, bei C 3 mg/kg Pikratgift i.v. Zeit: 30 sec. Maßstab 1:2,6.

und das Aufhören des Herzschlags hinaus blieb die Erregbarkeit erhalten. Bei dem einen Tier, das innerhalb von 38 min 11 mg/kg Pikratgift in fünf Gaben erhielt, war die indirekte Erregbarkeit 25 min nach dem Aufhören der Spontanatmung bzw. 21 min nach dem Herzstillstand noch nicht erloschen, obwohl die nach dem Aussetzen der Kreislauffunktion regelmäßig auftretende langsame Verminderung der Erregungsfähigkeit nicht zu verkennen war.

III. Verhalten des gleichseitigen Flexor-Reflexes nach Bienengift.

a. Methodik.

Verwendet wurde der vom N.tibialis über das Rückenmark und über den N. fibularis zum M.tibialis ant. als Endorgan verlau-

fende Reflexbogen. COOK und BONNYCASTLE beschrieben ihn als 'nociceptive flexor-reflex'. Die Übertragung der Muskelkontraktionen auf das Kymographion geschah so, wie es für die indirekte Reizung oben geschildert wurde. Auch die Bedingungen für die elektrische Reizung waren in beiden Fällen prinzipiell dieselben. Die Elektrode für den undurchschnittenen N. fibularis wurde von dorsal durch die Mm. glutaei geführt. Der zentrale N.tibialis-Stumpf wurde nach ventral verlagert, um ein Überspringen des Reizes auszuschließen, und auf die feuchte Kästchenelektrode gelegt. Die für die Reflexerregung notwendige Stromstärke betrug gegenüber der für indirekte Erregung benötigten etwa das drei - zwanzigfache. Die Reizung erfolgte dabei alternierend in Serien. Die Anordnung glich also im Wesentlichen derjenigen, die SLATER, O'LEARY und LEAVY für ihre Untersuchungen mit anderen Substanzen beschrieben haben.

Ein Einfluß von Blutdruckschwankungen durch das Bienengift brauchte nicht befürchtet zu werden , da SCHWEITZER und WRIGHT nachweisen konnten, daß nur bei akuten und schweren Blutdruckstürzen (also unter 40-50 mm Hg) eine Depression des Reflexes auftritt. Inzwischen hat auch ROSSBACH feststellen können, daß zwischen der unter bestimmten Bedingungen auftretenden Blutdrucksenkung durch Bienengift und der Reflexerregbarkeit kein Zusammenhang besteht.

Bei drei Tieren wurde zusätzlich das Rückenmark im Bereiche der 8.-10. Brustwirbel von dorsal her freigelegt und durchtrennt. Danach waren die Reflexe gut auslösbar.

b. Ergebnisse.

Alle Versuche wurden mit Bienen-Pikratgift ausgeführt.

1. Versuche ohne Rückenmarksdurchschneidung.

Auf einzelne Injektionen von 1 bzw. 2 mg/kg des Pikratgiftes konnte mehrmals hintereinander ein brüsker und anhaltender Abfall der Kontraktionsamplitude ausgelöst werden (Abb.3). Gleichzeitig damit zeigten sich die üblichen kurzdauernden Zeichen einer Atemstörung. Die indirekte Reizbarkeit des Muskels hingegen erwies sich als unverändert. Dieser Befund bestätigte sich auch an einem nach gleicher Methode (allerdings ohne vorangehende Durchschneidung des N. tibialis) behandelten Kaninchen.

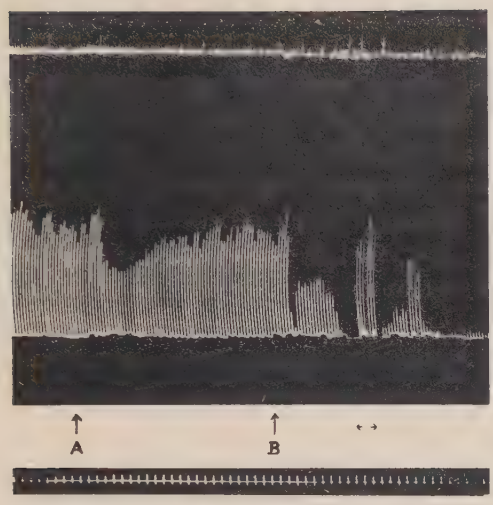

Abb.3 Beugereflex am M. tibialis ant. ohne vorherige Rückenmarksdurchschneidung. Obere Kurve: Atemexcursionen. Bei A 50 gamma/kg Succinylcholin. Bei B 1 mg/kg Bienen-Pikratgift. Impulse von 2,5 msec und 6mAmp. Beim Pfeil indirekte Reizung mit 2,4 mAmp. Zeit:30sec. Maßstab 1 : 2,1.

2. Versuche mit vorheriger Rückenmarksdurchtrennung.

Der Applikation des Giftes in der üblichen Dosierung von 1-2 mg/kg folgte keine Einschränkung der Reflexerregbarkeit, sondern eher, namentlich bei späteren Gaben, eine Steigerung (Abb. 4 nächster Seite). Allerdings wurde bei allen drei untersuchten Katzen eine deutliche, mehr oder minder starke Abnahme der Erregbarkeit kurz vor dem Herztod gesehen. Der dabei auftretenden Frage, ob der dem Herztod vorangehende Zustand relativer Anoxie der Gewebe das besonders empfindliche Nervengewebe so zu schädigen vermag, daß allein dadurch die Reflexerregbarkeit schwindet, müßte durch Versuche an isolierten Rückenmarkspräparaten nachgegangen werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der unter Bienengift auftretenden Steigerung der Erregbarkeit spinaler Reflexe ein supraspinaler hemmender Effekt gegenübersteht. Es würde dies die oft erwähnte Wirkungsparallelität zwischen Curare und Bienen- und Schlangengiften bestätigen, da SALAMA und WRIGHT für das d-Tubocurarin ebenfalls eine spinale erregende und eine zen-

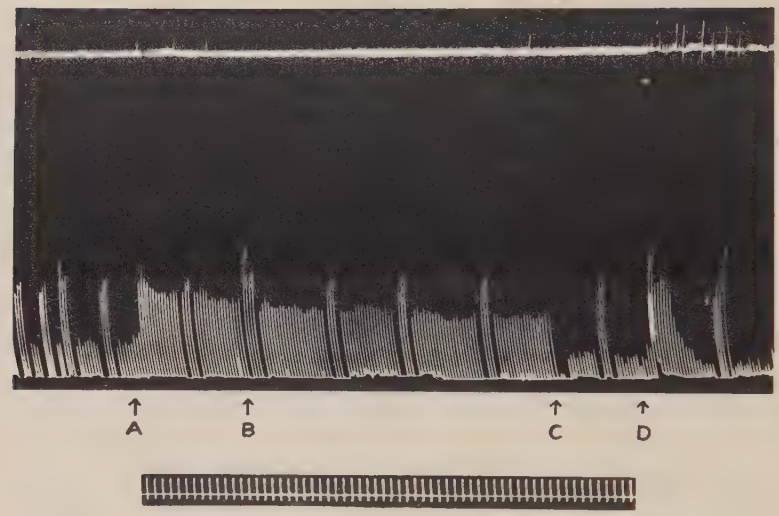

Abb.4 Alternierende indirekte (schmale Säulen) und reflektorische Erregung des M. tib. ant. nach vorheriger Rückenmarksdurchtrennung. Obere Kurve: Atemexcursionen. Bei A und D je 2 mg/kg Bienen- Pikratgift. Impulse von 2,8 msec und 1,1 mAmp für indirekte Reizung; 3 mAmp (bzw.2,5 ab C) für reflektorische. Bei B und C Schließungszuckung. Zeit:30 sec. Maßstab 1 : 2,2.

trale hemmende Wirkung aus ihren allerdings andersartigen Versuchen folgerten. Schließlich sprechen auch die Untersuchungen von ROSSBACH mit lokaler Bienengiftapplikation in den 4. Ventrikel der Katze und Injektion in die A.carotis bei denerviertem Sinusgebiet für einen unmittelbaren Angriff an nervösen Zentren.

IV. Einfluß auf die Erregbarkeit der Nickhaut.

Die Nickhaut der Katze, die als adrenergisch versorgtes Organ gilt (ROSENBLUETH und BARD), besitzt nach den Arbeiten von LANGLEY sowie von DE KLEIJN und SOCIN zuführende Nervenfasern im N. sympathicus unter Umschaltung im Ganglion cervicale cran. (superius). Sie kann also als Erfolgsorgan Hinweise auf die Funktion des Ganglions gegenüber ganglienaktiven Substanzen geben. Die Ausschaltung von zentralnervösen Einflüssen gelingt durch präganglionäre Durchschneidung des N. sympathicus. Allerdings sollen nach ROSENBLUETH und BARD darüber hinaus Fasern des

N. abducens einen skelettmuskeligen Anteil der Nickhaut versorgen. Zur Trennung eines etwaigen eigentlichen Nickhauteffektes von ganglionären Wirkungen führte KIBJAKOW die Methode des isoliert durchströmten Ganglions ein. Eine andere Möglichkeit zur Scheidung der beiden Komponenten besteht im Seitenvergleich bei präganglionärer Durchtrennung des N. sympathicus auf der einen, postganglionärer auf der anderen Seite. Diese Methode gestattet die intravenöse Injektion der Substanz unter gleichzeitiger Beobachtung anderer Erscheinungen am Gesamttier und wurde daher hier herangezogen.

a. Methodik.

Auf der einen Seite wurde der präganglionäre Sympathicus von den Halsgefäßen und dem N.vagus getrennt, durchschnitten und am peripheren Ende mit der Durchzugselektrode versehen. Auf gute Durchfeuchtung des Nerven mit Tyrodelösung wurde geachtet. Auf der anderen Seite wurde das Ganglion freipräpariert und die postganglionäre Wurzel unmittelbar hinter dem Ganglion durchtrennt. Zur Erleichterung der Freilegung wurde die tiefe Halsmuskulatur sowie zumeist das Zungenbein durchschnitten .Zur Kontrolle wurde vor und nach der Nervendurchschneidung elektrisch gereizt und der funktionelle Ausfall festgestellt. Beide Nickhäute wurden angeklammert und in Richtung ihrer physiologischen Excursion mit einem Schwedenhebel (Verhältnis 1 : 8, Belastung 20 g) verbunden, der die Nickhautkontraktionen auf je ein Rußkymographion übertrug. Eine verschließbare, stumpfe Dauerkanüle in der Vena femoralis diente zur Injektion. Die elektrische Reizung erfolgte durch Impulse (von 3 msec Dauer, 3 Imp./sec Frequenz und einer meist zwischen 3 und 20 mAmp variierten Stromstärke), welche sicher submaximale Kontraktionen hervorriefen. Teilweise wurden nicht nur kurze Reizserien von 15 sec Dauer, sondern längere, bis zu 20 min dauernde Serien gesetzt.

Ein Sensibilitätstest der Anordnung wurde mit intravenös appliziertem Hexamethoniumbromid durchgeführt. Bei dem Tier von 2,7 kg Gewicht erzeugten 50 gamma hiervon einen leichten, 200 gamma einen deutlichen, über 10-15 min anhaltenden Abfall der Kontraktionshöhe. Am selben Tier entsprachen die Effekte von Histamin denen bei den anderen Tieren; auch Bienengift zeigte

bei diesem Tier die unten beschriebenen Wirkungen im gleichen Ausmaß. Als peripher(an der Nickhaut)angreifende bekannte Vergleichssubstanz bewährte sich Histamin, dessen erregender Effekt an glattmuskeligen Organen seit den Arbeiten von DALE und LAIDLAW bekannt ist, und das überdies als Komponente des Bienengiftes von NAGAMITU nachgewiesen wurde, (über die mutmaßliche Konzentration geben REINERT sowie FELDBERG und KELLAWAY Auskunft). Die Ansprechbarkeit der Präparate lag bei 5 - 50 gamma (ohne Tiergewichtsrelation). Auch auf das gelegentlich verwendete Adrenalin sprach die Nickhaut in einer Dosis von 10 - 20 gamma deutlich an. Indirekt elektrisch gereizte Nickhäute waren jedoch gegenüber Adrenalin empfindlicher als ruhende.

b. Ergebnisse.

B i e n e n g i f t

Die intravenöse Injektion von Bienenpikratgift in Dosen von 1 mg/kg ergab eine äußerst geringe Kontraktion der Nickhaut. Das gleiche Bild zeigten weitere im Abstand von 10 - 30 min folgende gleich große Gaben, die teilweise von Atem- und Körperbewegungen gefolgt wurden. Dabei war in jedem Falle der Effekt streng gleichseitig. Eine Abweichung von diesem Bienengiftkurvenzug ließ sich auch dann nicht erkennen, wenn das Gift im Intervall zwischen Atem- und Herzstillstand oder zwischen mehreren Nigricollis-Gift-Gaben injiziert wurde. Bei einem Tier, das außergewöhnlich sensibel auf Histamin und Bienengift reagierte, kam der Effekt von 1 mg/kg Pikratgift einem solchen von 2 gamma pro kg Histamin gleich. Anzeichen eines Erregbarkeitsabfalls konnten (drei Katzen) bei präganglionärer elektrischer Reizung des N. sympathicus unter letalen Bienengiftdosen bis zum Herzstillstand nicht gesehen werden.

Gleiche Mengen von Nativ-Bienengift und Pikratgift unterschieden sich nur in der etwas größeren Kontraktionsamplitude bei Nativgift.

Auffällig war, daß schon nach einer einzigen Gabe von 1 mg/kg Pikratgift der Erfolg sowohl der elektrischen Reizung des N. sympathicus als auch der Histamininjektionen an Größe zunahm, wie es Abb. 5 veranschaulicht.Der Angriffspunkt dieser Sensibilisierungserscheinung dürfte in den Bereich der Nickhaut selbst zu verlegen sein, da sie im Falle des Histamins beidseitig zu

sehen war. Sie besitzt in Befunden von FELDBERG und KELLAWAY eine Analogie. Diese Autoren konnten am isolierten Meerschweinchendarm ebenso durch Bienengift eine Sensibilisierung für Histamin nachweisen.

Die Frage, ob dem Bienengift-Kontraktionseffekt die oben erwähnte Histaminkomponente zugrundeliege, versuchten wir durch die Verwendung eines Antihistaminicums (Avil) zu klären. Nach vorherigen Giftgaben von 2 bzw. 6 mg/kg löste Avil, ebenfalls intravenös gegeben, in einer Dosis von 5 - 10 mg/kg eine über mehr als 10 min anhaltende Kontraktur der Nickhaut aus, deren Angriffspunkt infolge der Beidseitigkeit des Effektes an der Nickhaut selbst zu suchen wäre. Während nachfolgende Histamininjektionen selber keine Kontraktionen mehr hervorriefen, war der Ausschlag der in die Anstiegs- und auch maximale Kontrakturphase des Avils gesetzten Pikratgiftinjektionen (von jeweils 1 mg/kg) auffallend gesteigert. Unter gleichen Bedingungen erfolgte Nachinjektionen von Nativgift gleicher Konzentration zeigten auch hier eine dem Pikratgift überlegene Wirksamkeit .

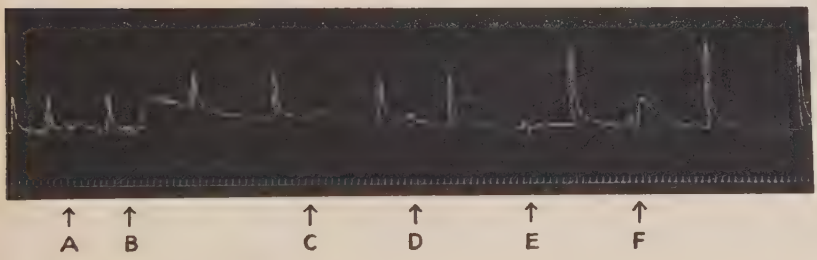

Abb.5 Nickhaut. Seite präganglionärer Durchschneidung des N. sympathicus. Steile Zacken: elektrischer Reizerfolg (Impulse von 3 msec, 8 mAmp,3 Imp/sec über 15 sec). Bei A, C und F je 20 gamma/kg Histamin. Bei B und D je 0,5 mg/kg Nigricollis-Gift. Bei E 0,8 mg/kg Bienen-Pikratgift. Zeit: 30 sec. Maßstab 1 : 2,5.

S c h l a n g e n g i f t e

In gleicher Anordnung wurden die Gifte der Schwarzhalskobra, Naja nigricollis, aus der Familie der Colubriden an fünf Katzen und der Sandotter, Vipera ammodytes, aus der Familie der Viperiden an drei Katzen geprüft.

Auf Grund von Untersuchungen GUNNs, die für eine adrenalinartige Wirkung des Naja tripudians-Giftes an der Katzen-Nickhaut (leichte Kontraktionen) sprachen, war von vornherein mit einer peripher bedingten Nickhautkontraktion zu rechnen. Dies ließ sich für unser Naja nigricollis-Gift bestätigen.

Naja nigricollis-Gift

Erstinjektionen von 0,5 mg/kg riefen eine in dem Kurvenbild bis 15 mm betragende Kontraktion hervor (Abb. 5 auf Seite 17). In einem Fall war der Effekt auf beiden Seiten fast gleich, während in einem anderen die Kontraktion auf der Seite postganglionärer Durchtrennung geringer ausfiel. Bei der dritten bis fünften Katze wurden die Erstinjektionen von 0,3 mg/kg in der Kontrakturphase gegeben (Kontraktur durch elektrischen Reiz von 3 Imp./sec, 3 msec und 2 bzw. 3 mAmp). Es war dabei nach wenig ausgeprägter Depression eine mäßige Kontrakturs teigerung zu verzeichnen. Diese Erscheinungen waren auf der Gegenseite von entsprechenden Kontraktionen begleitet.

Bemerkenswerterweise konnte bei der Zweit- und auch bei weiteren Injektionen gleicher Dosierung kein Kontraktionseffekt erzielt werden (Abb. 5). Es gelang ebensowenig bei sofort folgender wie bei nach halbstündiger Pause erfolgter Zweitinjektion. Eine Ausnahme machte ein Versuch, bei dem die Erstinjektion von 0,3 mg / kg keine Kontraktion, die 25 min später gesetzte Zweitinjektion von 0,5 mg/kg aber einen Effekt zeigte, während die Drittinjektion sich wieder neutral verhielt. Früher hatten schon FELDBERG und KELLAWAY tachyphylaktische Erscheinungen beim Blutdruckabfall durch Naja naja-Gift beschrieben.

Vipera ammodytes-Gift

Bei der Erstinjektion von 0,4, bzw. ca.1,0 mg/kg des Giftes in einem anderen Fall, ließen sich keine außerhalb der normalen Streuung liegenden Tonusschwankungen feststellen. Ebenso indifferent verhielten sich spätere Nachinjektionen. während die mit

der hohen Dosis vergiftete Katze wegen ihres zu raschen Atem- und Herzversagens aus der Betrachtung ausschied, trat bei den beiden anderen nach den teilweise wiederholten Gaben auf der Höhe der elektrisch verursachten Kontraktur eine langsam fortschreitende, sich über mehr als 40 min hinziehende Verminderung der elektrischen Erregbarkeit auf. Dieser Befund ist jedoch nicht als signifikant zu betrachten, da im Laufe so langer Zeit eine Polarisation des unter den Elektroden liegenden Nerven eingetreten sein könnte. Im Gegensatz zu den Crotaliden-Giften wurde das Herz im allgemeinen erst nach Dosen von ca. 3 mg/kg in Mitleidenschaft gezogen. Atemstillstand zeigte sich bereits bei 0,4 mg/kg.

DISKUSSION

B i e n e n g i f t w i r k u n g e n

Nach unseren Befunden muß angenommen werden, daß unter den Bedingungen der akuten Vergiftung durch intravenöse Darreichung des Giftes die m o t o r i s c h e E n d p l a t t e f u n k t i o n e l l k a u m g e s c h ä d i g t wird, so daß auch der Stillstand der spontanen Atmung andernorts bedingt sein dürfte. HOFMANN hatte am isolierten Nerv-Muskelpräparat des Frosches (vergleiche oben) keine curareartige Wirkung gesehen, wohl aber am isolierten Zwerchfellpräparat der Ratte nach BÜLBRING. Der irreversible Block trat hier aber bei der Bienengift- Grenzkonzentration von 1 : 100 000 erst nach 100 min auf, wobei die direkte Erregbarkeit schon stark abgenommen hatte. Ebenso sprechen die Daten von RÖTHEL dafür, daß in vitro zur Entwicklung des neuromuskulären Blocks entweder sehr hohe Konzentrationen (1 : 10 000 bis 1 : 20 000) oder eine relativ lange Einwirkungszeit nötig sind.

Dagegen lassen sich unter unseren Bedingungen durch Bienengift s t a r k e R e f l e x a b f ä l l e erzielen. Möglicherweise ist die Atemlähmung durch Bienengift also eine Reflexlähmung und keine neuromuskuläre Schädigung. Für eine zentralnervöse Wirkung des Giftes sprechen überdies auch neuere Versuche

von ROSSBACH, wonach Bienengift bei Einführung in den 4. Ventrikel der Katze selbst schon in Mengen von 50 gamma Veränderungen an Blutdruck, Atmung und Reflextätigkeit hervorrufen kann.

Die Nickhautreaktionen nach Bienengift lassen sich zwanglos den erregenden Effekten an anderen glattmuskeligen Organen, z.B. am isolierten Meerschweinchendünndarm, anreihen. Hier wie dort dürfte im Bienengift vorhandenes Histamin keine entscheidende Rolle spielen, da ja das Antihistaminicum Avil nicht hemmte, sondern im Gegenteil die Reaktion auf Bienengift noch verstärkte.

Bei intravenöser Injektion subletaler Dosen ließ sich keine Verbesserung oder Verschlechterung der ganglionären Erregungsübermittlung nachweisen, während HABERMANN und neuerdings SEIFERT am isoliert durchströmten Ganglion cerv. cran. je nach Versuchsbedingungen Erregung oder Lähmung beobachteten. Die ganglionären und neuromuskulären Synapsen sind also durch das Gift unter den genannten Bedingungen nur in isoliertem Zustand, nicht aber vom Gesamtkreislauf aus beeinflußbar. Möglicherweise ist in dieser Hinsicht das Blutserum nicht ohne Bedeutung, da menschliches Serum jedenfalls die Bienengifthämolyse hemmen kann (LANGER; HÜLSTEDE; FALTENBACHER; GASTPAR und SEITZ).

Schlangengiftwirkungen

Aus unseren Versuchen mit Schlangengiften geht hervor, daß bei akuter intravenöser Darreichung auch nach Aufhören der Spontanatmung keine nennenswerte Lähmung an neuromuskulären Synapsen zu beobachten war. Das Zwerchfell behielt seine indirekte Erregbarkeit ebenfalls, und eine Ganglienblockade wurde unter dem Naja naja-Gift nicht, unter Vipera ammodytes-Gift unsicher angedeutet gesehen. Es ist also zur Erklärung des Atemstillstandes eine zentralnervöse Wirksamkeit der Gifte anzunehmen.

BRUNTON und FAYRER folgerten aus Versuchen an Fröschen eine 'Curarewirkung' des Giftes von Naja tripudians (Kobra). In einigen Fällen gelang ihnen allerdings der Nachweis nicht. Am Kaninchen (2,7 mg/kg in die V. jugularis) sah RAGOTZI innerhalb einer Stunde Unerregbarkeit des Plexus brachialis durch

faradischen Strom. Abgesehen von der Fraktionierung seiner Giftapplikation über 10 min und der gröberen Auswertung (Betrachtung der Gesamtextremität) fällt die Ähnlichkeit der Versuchsbedingungen zu den von uns verwandten auf. Die von ihm außerdem benutzte Methode der isoliert vergifteten Kaninchenextremität sprach für seine Ansicht über die curareartige Wirkung des Naja tripudians-Giftes. Allerdings ist bei dieser komplizierteren Technik die Möglichkeit von Fehlerquellen größer. Curareartige Lähmungen von Fröschen wurde nach längerer Einwirkung der verschiedensten Schlangengifte von HOUSSAY, NEGRETE und MAZZOCCO; KELLAWAY und HOLDEN; NAKAMURA; GAUTRELET und HALPERN etc. erzielt. Weiterhin könnten neben der oben erwähnten Wirkungsparallelität zum Curare die Versuche von CUSHNY einen gewissen Hinweis auf eine curarisierende Wirkung des Kobragiftes geben. Nach einer Vorbehandlung von Kaninchen mit der mittleren letalen Dosis des Giftes an drei aufeinanderfolgenden Tagen, ohne daß wesentliche Erscheinungen auftraten, konnte er mit 37,5 % der mittleren Letaldosis von Curare einen sofortigen Tod der Tiere herbeiführen. Daraus folgerte er eine langsam eintretende, aber über lange Zeit anhaltende Speicherung des Kobragiftes in den motorischen Nervenendigungen. Andererseits weisen Versuche von CICARDO darauf hin, daß der Angriffsort für Kobragift nicht unbedingt der gleiche wie der für Curare sein muß, da bei intraarterieller Injektion zwar der Erregbarkeitsabfall des M. gastrocnemius der Kröte gegenüber Acetylcholin unter beiden Substanzen gleichsinnig ist, der mittels Curare erhaltene Abfall der elektrischen Erregbarkeit des Muskels aber durch Kobragift nicht erreicht wird. Im übrigen würden die erwähnten Ergebnisse CUSHNYs einer Anschauung, die den Angriffspunkt der Schlangengifte in das Zentralnervensystem verlegt, nicht im Wege stehen.

Demgegenüber wurden in der Literatur auch Versuche beschrieben, die eine curarisierende Wirkung der Schlangengifte vermissen lassen.So konnte man bei Viperngiften keine neuromuskuläre Blockierung nachweisen. Agkistrodon-Gift war nach ROPPONGI an Fröschen und Kaninchen ebenfalls in dieser Beziehung unwirksam. CHOPRA und ISWARIAH registrierten die Rippenbewegungen und die Excursionen eines unter Erhaltung der Innervation abgetrennten Zwerchfellstückes. Kobragift ließ dabei keine Wirkung auf die

motorische Endplatte des Zwerchfells und der Atemmuskulatur erkennen. Schließlich wurden auch beträchtliche Veränderungen der Muskelfunktion durch Schlangengift beschrieben. So wiesen GAUTRELET,HALPERN und CORTEGGIANI darauf hin, daß,auch die Kontraktionsfähigkeit und Erregbarkeit des Muskelgewebes sich verändern kann. Nach ESSEX und MARKOWITZ und weiterhin FULCHIGNONI ließ die kontraktile Kraft des Muskels unter Schlangengift nach. Es war dabei auffallend, daß die Spanne zwischen dem Erregbarkeitsverlust bei indirekter und bei direkter Reizung sehr klein ist.

Für eine zentrale Atemlähmung durch Schlangengift brachten KELLAWAY, CHERRY und WILLIAMS folgende Argumente vor: der N. phrenicus von Warmblütern kann noch nach dem Atemstillstand bei elektrischer Reizung das Zwerchfell erregen; vor der Verlangsamung der Atmung und der Verminderung ihres Volumens tritt eine Erhöhung der Atemfrequenz und Atemtiefe ein; rascher Atemstillstand ohne 'Curarisierung' des Zwerchfells kann erzielt werden, wenn auf den Boden des 4. Ventrikels eines anästhesierten Tieres Kobragift gebracht wird (ELLIOT). Die oben schon erwähnten Versuche von CHOPRA und ISWARIAH deuten in dieselbe Richtung.RAI gab nach subcutaner und intravenöser Injektion von Naja atra-Gift bei Kaninchen Lobelin und Coffein und sah eine deutliche Besserung von Atemfrequenz, -Tiefe und -Volumen. Analoge Befunde mit Curare wurden eingangs schon diskutiert (ELLIS, MORGAN und DE BEER, etc.). Das wirft die Frage auf, ob nicht die Ergebnisse von CUSHNY (vergl. oben) weniger im Sinne eines peripheren als vielmehr eines zentralnervösen Synergismus von Kobragift und Curare zu deuten wären. Zu erwähnen bleibt noch eine Notiz von POSEY und CARMICHAEL, die bei Vagusdurchtrennung mit Klapperschlangengift arbeiteten. Danach verlaufen viele Erscheinungen der Vergiftung über die Nn. vagi, die "den größten Teil erregender Impulse" leiten. Sie schließen aus ihren nicht weiter erläuterten Versuchen, daß das Gift so hemmend auf das Atemzentrum wirkt. Symptome einer solchen Hemmung sahen diese Autoren auch bei Giftinjektion in die Art.carotis.

Jedoch wird auch die Annahme eines zentral hervorgerufenen Atemstillstandes durch Schlangengift von verschiedenen Autoren abgelehnt. Nach RAGOTZI ist die während der Vergiftung durch Kobragift mechanisch (Druck) anämisierte Nüsternmuskulatur des

Kaninchens in der Lage, nach dem Stillstand der spontanen Atmung im Gegensatz zu der Atemmuskulatur auf Dyspnoe und Apnoe mit Kontraktionen zu reagieren; daraus folgerte er, daß die Lähmung peripher sein müsse. Zu demselben Schluß kamen KELLAWAY,CHERRY und WILLIAMS auf Grund ihrer Versuche, die auf der Hörbarmachung der Impulse des N.phrenicus fußten. Mehrere Schlangengifte lähmten in 3-20facher tödlicher Dosis die Spontanatmung und die elektrische Erregbarkeit des Zwerchfells, während noch Impulse im N.phrenicus nachzuweisen waren. Ihren Ergebnissen kann aber keine absolute Beweiskraft zugeschrieben werden, da die Ableitung anderer als motorischer Impulse nicht ausgeschlossen wurde. Dieselben Autoren sahen zwar nach Injektion von Todesotter-Gift in den isolierten Kopfkreislauf der Katze Änderungen der Atmung des Tieres, führten dies aber auf zentralen Sauerstoffmangel zurück.

Die Art der Injektion, die Menge der applizierten Substanz und die Dauer des Versuchs dürften manche Diskrepanz der Ergebnisse erklären. In dieser Hinsicht ist die Arbeit von MARTIN nicht uninteressant. Er führte die nach verschiedener Applikationsart von Pseudechis porphyriacus-Gift auftretenden Symptome auf das unterschiedliche Diffusionsvermögen der Giftkomponenten zurück. So sollte bei subcutaner Injektion der zeitliche Ablauf der Wirkungsspektren, die den Komponenten entsprechen, von einander abweichen, während bei intravasaler Gabe der Ablauf aufeinanderfällt. Als Modell für diese Anschauungen diente ihm ein Gelatinefilm, durch den die Giftlösung druckfiltriert wurde und dann eine gegenüber der Ausgangslösung verschiedene Wirkung aufwies.

Nach dem heutigen Stande des Wissens erscheint es möglich, daß der Atemlähmung durch Schlangengifte ein curareartiger Effekt zugrunde liegt. Es läßt sich jedoch diese Lähmungsart nur unter bestimmten Bedingungen erzeugen; in unseren eigenen Versuchen war sie nicht nachweisbar. Es erscheint also notwendig, die Schlangengiftwirkungen auf die zentralen Umschaltstellen näher zu prüfen, zumal wir bei dem den Schlangengiften nahe verwandten Bienengift erstmalig Wirkungen auf den Reflexablauf beobachten konnten.

Für sämtliche australischen Schlangengifte sowie für Kobragift gab KELLAWAY, für das Crotalusgift TETSCH und WOLFF einen erregenden Effekt am Uterus von Meerschweinchen, Kaninchen und

Ratte an. Die letztgenannten Autoren beobachteten auch am Meerschweinchendarm tachyphylaktische Erscheinungen von Crotalus - und Kobragiften. Die schwachen Kontraktionen der Nickhaut, welche wir bei intravenöser Injektion von Naja nigricollis - Gift sahen, mögen mit der allgemeinen glattmuskulären Wirkung von Schlangengiften zusammenhängen.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die indirekte Erregbarkeit des in situ befindlichen M.tibialis ant. der Katze wird durch intravenöse Injektion subletaler bis letaler Dosen von Bienengift, Naja naja-Gift und Crotalus terrificus-Gift nicht regelmäßig und nicht eindeutig verändert. Auch das Katzenzwerchfell ist in situ noch nach letalen Bienengiftgaben vom N.phrenicus aus erregbar. Naja naja-Gift verhindert die durch Succinylcholin bedingte neuromuskuläre Blockade.

2. Bienengift führt bei intravenöser Injektion zu starker Abschwächung des gleichseitigen, den M.tibialis ant. erregenden Reflexes. Nach vorheriger Rückenmarksdurchschneidung wird der Reflex dagegen durch Bienengift verstärkt.

3. Intravenös injiziertes Bienengift erregt die Nickhaut der Katze. Die Kontraktion tritt auch nach postganglionärer Durchschneidung des versorgenden Halssympathicus ein, Avil verstärkt sie. Bienengift sensibilisiert die Nickhaut für Histamin und für den elektrischen Reiz. Die Gifte von Bienen, Naja nigricollis und Vipera ammodytes blockieren bei intravenöser Injektion subletaler bis letaler Dosen die ganglionäre Übertragung der Erregung der Nickhaut nicht.

4. Nach diesen Feststellungen kann der akute Tod durch Bienengift und die untersuchten Schlangengifte und insbesondere die dabei auftretende Atemlähmung nicht durch Beeinflußung neuromuskulärer oder ganglionärer Synapsen erklärt werden, sondern ist wahrscheinlich zentral bedingt. Der nähere Mechanismus des zentralen Angriffs ist noch unbekannt.

Es sei mir erlaubt, Herrn Professor Dr.Dr. N e u m a n n meinen ergebensten Dank für die Überlassung des Themas und die Arbeitsmöglichkeit im Pharmakologischen Institut zu sagen.

Herrn Dr. H a b e r m a n n möchte ich aufrichtig für seine persönliche Hilfsbereitschaft und freundliche Anleitung bei der Durchführung der Arbeit danken.

LITERATURVERZEICHNIS

Beck,J.T. : Brit.J.Pharmacol. 7, 482-485 (1952)

Brunton,L. und Fayrer : Proc.Roy.Soc. 145, 149 und 159 (1873-75) zit. nach Ragotzi

Castillo,J.C. und E.J. de Beer : J.Pharmacol.Exptl.Ther. 99, 458-64 (1950)

Chopra,R.N. und V. Iswariah : Indian J.Med.Res. 18, 1113 (1931) zit.nach Ber.ges.Physiol.64, 208

Cicardo,V.H. : compt.rend.soc.biol. 120, 732-33 (1935)

Cook,L. und D.D.Bonnycastle : J.Pharmacol.Exptl.Ther.109, 35 (1953)

Cushny,A.R. : J.Pharmacol.Exptl.Ther. 20, 233-46 (1923)

Cushny,A.R. und S. Yagi : Phil. Trans. 208, 1 (1918) zit.nach Gessner

Dale,H.H. und P.P. Laidlaw : J. Physiol. 41, 318 (1910)

Dallemagne,M.J. und E,Philippot : Brit.J.Pharmacol. 7, 601 (1952)

Elliot,R.H. : Phil.Trans. 197, 361 (1905) zit. nach Kellaway,Cherry und Williams

Ellis,C.H., W.V. Morgan und E.J. de Beer : J.Pharmacol. Exptl.Ther. 106, 353 (1952)

Essex,H.E. und J.Markowitz : Am.J.Physiol.92,329 (1930)

Faltenbacher,E.:Dissertation Würzburg 1950

Fegler, G. : compt.rend.soc.biol. 134, 193 (1940) zit. nach Ellis,Morgan und de Beer

Feldberg,W. und Kellaway,C.H. : Austral.J.Exptl.Biol. 15, 159, 441, 461 (1937)

Flury,F. : Naturwissenschaften 1, 341 (1923)

Fulchignoni,E. : Arch.fisiol. 35, 377-87 (1936) zit.nach Chem.Abstr. 30, 4929

Gastpar,H. und W. Seitz: Klin.Wschr. 32, 474 (1954)

Gautrelet,J. und N. Halpern : compt.rend.soc. biol. 113, 1486-88 (1933)

Gautrelet,J., N.Halpern und W. Corteggiani: Arch. internat.physiol. 38, 293-352 zit.nach Chem.Abstr.29, 2239

Gerlich,N. : Arch.exptl.Path.Pharmakol.211, 97-101 (1950)

Gessner,O. : Heffters Handb.der exptl.Pharmakol. VI S.1 (1938)

Gunn,J.A. : Quart.J. Physiol. 5, 67 (1912)

Habermann, E. : Arch.exptl.Path.Pharmakol.222, 173 (1954)

Ferner unveröffentlichte Versuche

Hahn,G. und Mitarbeiter (H.Ostermeyer,H.Leditschke) Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 2407-19, 2764 (1936) 70, 681 , 1637 (1937)

Hahn,G. und M.E.Fernholz : Ber.dtsch.chem.Ges. 72, 1281 (1939)

Hofmann,H.T. : Arch. exptl.Path.Pharmakol. 214, 523 - 533 (1952) 216, 250 - 257 (1952)

Houssay, B.A. und E. Hug : compt.rend.soc.biol. 99,1509-11 (1928)

Houssay, B.A., J.Negrete und P.Mazzocco : Rev.Asoc.méd. argent. 35, 185 (1922)

Houssay, B.A. und S. Pave : Rev. Asoc.méd.argent. 35,166 (1922) beide zit.nach Kellaway,Cherry und Williams

Hülstede,D. : Dissertation Würzburg 1950

Iyengar,N.K., K.B. Sehra, B. Mukeryi und R.N. Chopra : Indian Current Science 7, 51-53 (1938) zit.nach Zeller

Karczmar, A.G., T. Koppanyi und G.C. Sheats : J.Pharmacol. Exptl.Ther. 102, 103 (1951)

Karsay,D. : Therapia 3, 2 (1924) zit.nach Ber.ges.Physiol. 29, 816

Kellaway,C,H. : Brit.J. Exptl.Path. 10, 281-303 (1929) zit.nach Gessner

Kellaway,C.H., R.O.Cherry und F.E.Williams : Austral.J. Exptl.Biol. 10, 181-194 (1932)

Kellaway, C.H. und H.F. Holden : Austral.J. Exptl.Biol. 10, 167-179 (1932)

Kibjakow, A.W. : Pflügers Arch.Physiol. 232, 432 (1933)

Kilvington,B. : J. Physiol. 28, 426-30 (1902) zit. nach Kellaway,Cherry und Williams

Kleijn, A.de und C. Socin : Pflügers Arch.Physiol. 160, 407 (1915)

Lamb,B. und W.K, Hunter : Lancet 1, 20-22, 2, 518 u. 1146 (1904) zit. nach (Zieglers)Zbl.Allg.Path. 17,893 (1903)

Langer, J. : Arch.exptl.Path.Pharmakol. 38, 381 (1897)

Langley, J.N. : (Asher-Spiros)Erg.Physiol.2, II 818(1903)

Li, T.H., B.R. Jacobs, D.M. Aviado und C.F. Schmitt : J. Pharmacol.Exptl.Ther. 104, 149 (1952)

Macht, D.J. : Am.J.Physiol. 113, 90 (1935)

Martin, C.J. : J. Proc.Roy.Soc.N.S.Wales 150-57 (1897)

Martino, G. : Arch.fisiol. 34, 133-60 (1934) zit.nach Ber.ges.Physiol.85, 223

Nagamitu, G. : Okayama-Igakkai-Zasshi 47, 3005-12 (1935) zit. nach Autoreferat: Ber.ges.Phys. 95

Nakamura, T. : Acta jap.med.trop. 1, 155 (1939) zit.nach Ber.ges.Physiol. 121, 448 (1940)

Neschkovitsch, M. : compt.rend.soc.biol. 97, 1304 (1927)

Neumann,W. und E.Habermann : a.) Naturwissenschaften 39, 286 (1952)

b.) Arch.exptl.Path.Pharmakol.222, 367-87(1954)

Pacella, G. : compt.rend.soc.biol. 88, 366 (1923) zit.nach Gessner

Phisalix, C., Charrin und H.Claude: compt.rend.soc.biol. 5, 317-20 (1898)

Posey,L.C. und E.B.Carmichael : Am.J.Physiol. 105, 80 (1937)

Ragotzi, V. : Arch.path.Anat. 122, 201-34 (1890)

Rai, K. : Fol.pharmacol.Jap. 24, 123-67 (1937) zit.nach Ber.ges.Physiol. 103, 679

Reinert, M. : Festschrift Emil Barell S.407 Zürich(1936)

Röthel, M. : Dissertation Würzburg 1953

Rogers : Phil.Trans.Roy.Soc.B 197, 123 (1904) zit. nach Kellaway und Holden

Roppongi, H. : Fukuoka Ikwadaigaku Zaisshi 21, 109 (1928) nach Autoreferat: Ber.ges.Physiol. 51, 611

Rosenblueth, A. und P.Bard : Am.J.Physiol. 100, 537(1932)

Rossbach, F. : Dissertation Würzburg 1955

Salama, S. und S.Wright : Brit.J.Pharmacol. 7, 14 (1952)

Sarkar, B.B., S.R.Maitra und B.N.Ghosh : Indian J.Med.Res. 30, 453-66 (1942) zit.nach Chem.Abstr. 37, 4803(1943)

Schweitzer, A. und S.Wright : J.Physiol. 88, 459 (1937)

Seifert, E. : Dissertation Würzburg (in Vorbereitung)

Slater, J.H., J.F.O'Leary und D.E.Leavy : J.Pharmacol. Exptl.Ther. 100, 316 (1950)

Starkenstein, E. und H.Weden : Med.Klin. 28, 927/28(1936)

Tetsch, C. und K.Wolff : Biochem.Zschr. 288, 126-36(1936)

Wall, A.J. : Proc.Roy.Soc. 32, 333 (1881) zit.nach Kellaway und Holden

Zeller, E.A. : Helvet.chim.Acta 32, 94 (1949)

LEBENSLAUF

Am 2. September 1929 wurde ich als Sohn des Universitätsprofessors Friedrich v. Bruchhausen und seiner Ehefrau Marianne, geb. Bersch, in Münster/Westfalen geboren. 1936 wurde ich in Würzburg eingeschult. Einem Rufe folgend siedelte mein Vater 1938 nach Braunschweig über, wo ich von 1940 bis zum Abschluß des Abiturs im Jahre 1949 das Staatl. Wilhelm-Gymnasium besuchte. Mein Studium begann ich im Sommer 1949 an der Technischen Hochschule in Braunschweig in dem Fache Chemie. Vom Sommer 1950 an belegte ich Medizin in Göttingen und bestand dort die Ärztliche Vorprüfung im Oktober 1951. Seitdem studierte ich mit Ausnahme eines Wintersemesters an der spanischen Universität Madrid klinische Medizin in Würzburg. Im März 1955 legte ich dort das Staatsexamen ab.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Franz v. Bruchhausen

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 1